



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**DESENSIBILIZACIÓN A FÁRMACOS BIOLÓGICOS EN
PACIENTES CON PATOLOGÍAS HEMATOLÓGICAS,
ONCOLÓGICAS, REUMATOLÓGICAS Y DIGESTIVAS.**

**DESENSITIZATION TO BIOLOGICAL DRUGS IN PATIENTS
WITH HEMATOLOGICAL, ONCOLOGICAL,
RHEUMATOLOGICAL AND DIGESTIVE PATHOLOGIES.**

Autor/a: Ana M^a Martín Varillas

Director/es: Fernando Rodríguez Fernández
Leticia de las Vecillas Sánchez

Santander, Junio 2021

Contenido

RESUMEN/ABSTRACT.....	2
INTRODUCCIÓN.....	3
1. ¿QUÉ SON LOS FÁRMACOS BIOLÓGICOS?	3
2. REACCIONES A FÁRMACOS.	3
a. Reacciones adversas medicamentosas	3
b. Reacciones de hipersensibilidad.	4
c. Diagnóstico.....	6
d. Cetuximab: una alergia “peculiar”	7
3. DESENSIBILIZACIÓN.....	8
a. CONCEPTO.....	8
b. DESCRIPCIÓN DEL PROCESO.....	9
OBJETIVOS.....	10
1. Objetivos principales.....	10
2. Objetivos secundarios	10
MATERIAL Y MÉTODOS	11
Diseño del estudio.....	11
Sujetos del estudio.....	11
Variables analizadas	11
Procesamiento de datos.....	11
Análisis estadístico	11
Aspectos éticos.....	12
RESULTADOS	12
Características de los pacientes.	12
Fármacos empleados; reacción inicial: fenotipo, severidad y síntomas asociados.	14
Pruebas cutáneas.	16
Protocolos de desensibilización y reacciones durante las mismas.....	17
Premedicación y modificaciones del protocolo.	19
Biomarcadores.	20
Comparación de las reacciones iniciales y durante la desensibilización	20
DISCUSIÓN.....	21
CONCLUSIONES.	23
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.	24
AGRADECIMIENTOS.....	26

RESUMEN/ABSTRACT.

Introducción: en los últimos años se ha incrementado el uso de los anticuerpos monoclonales como tratamiento de primera línea de gran variedad de patologías lo que se ha traducido en un aumento de las reacciones de hipersensibilidad a los mismos.

Objetivo: evaluar las características de las reacciones a fármacos biológicos y la seguridad de la reintroducción de los mismos en pauta de desensibilización.

Material y métodos: se analizó de manera retrospectiva las características de las reacciones de hipersensibilidad a anticuerpos monoclonales (fenotipos, endotipos y biomarcadores) en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla entre 2018-2020.

Resultados: se realizaron un total de 72 desensibilizaciones en 17 pacientes, empleando 7 monoclonales diferentes. Las reacciones iniciales se presentaron como tipo I (52,9%) y graves el 52,9%. Sin embargo, durante las desensibilizaciones, predominaron las reacciones por liberación de citoquinas (85,7%) y leves 85,7%.

Conclusión: la desensibilización ofrece una opción segura y efectiva para reintroducir los anticuerpos monoclonales tras una reacción de hipersensibilidad. El cambio de fenotipo en las reacciones iniciales y durante el procedimiento parece relacionarse con la inhibición de los mecanismos responsables de la activación de mastocitos que sucede durante la desensibilización.

Background: In recent years, the use of monoclonal antibodies as first-line treatment for a wide variety of pathologies has increased, which has resulted in an increase in hypersensitivity reactions to them.

Objective: To evaluate the characteristics of reactions to biologic drugs and the safety of their reintroduction in a desensitization regimen.

Methods: We retrospectively analyzed the characteristics of hypersensitivity reactions to monoclonal antibodies (phenotypes, endotypes and biomarkers) at the Marqués de Valdecilla University Hospital between 2018-2020.

Results: A total of 72 desensitizations were performed in 17 patients, using 7 different monoclonals. Initial reactions were presented as type I (52.9%) and severe in 52.9%. However, during desensitizations, cytokine release reactions predominated (85.7%) and mild 85.7%.

Conclusion: Desensitization offers a safe and effective option to reintroduce monoclonal antibodies after a hypersensitivity reaction. The change of phenotype in the initial reactions and during the procedure seems to be related to the inhibition of the mechanisms responsible for mast cell activation that occurs during desensitization.

Palabras clave: anticuerpos monoclonales, reacciones de hipersensibilidad, desensibilización, biomarcadores, alergia a medicamentos.

Key words: monoclonal antibodies, hypersensitivity reactions, desensitization, biomarkers, drug allergy.

INTRODUCCIÓN

1. ¿QUÉ SON LOS FÁRMACOS BIOLÓGICOS?

Los fármacos biológicos forman parte de los medicamentos de terapia avanzada (ATMP) de uso humano que ofrecen nuevas e innovadoras oportunidades para el tratamiento de diversas enfermedades. Estos pueden clasificarse en tres tipos: medicamentos de terapia génica, medicamentos de terapia de células somáticas y medicamentos de ingeniería de tejidos¹.

Los fármacos biológicos se utilizan en el tratamiento de neoplasias, enfermedades autoinmunes e inflamatorias y sus aplicaciones clínicas son cada vez más amplias. Tras su creciente utilización, las reacciones de hipersensibilidad relacionadas con estos fármacos se han hecho más frecuentes, impidiendo en ocasiones su uso como terapias de primera línea².

En esta revisión se van a estudiar algunos de los anticuerpos monoclonales más utilizados en la práctica clínica (bevacizumab, trastuzumab, cetuximab, infliximab, rituximab, nivolumab y tocilizumab), las reacciones de hipersensibilidad asociadas y el método de desensibilización utilizado.

2. REACCIONES A FÁRMACOS.

a. Reacciones adversas medicamentosas

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) se definen como “cualquier respuesta nociva y no intencionada a un medicamento”³. Son frecuentes e inherentes a cualquier medicamento y son una causa importante de morbilidad y de aumento de costes. Estos eventos ocurren hasta en el 25% de los pacientes ambulatorios y en el 10-20% de los pacientes ingresados en el hospital^{4,5}.

Algunos de los factores que predisponen a sufrir RAM son la edad (ancianos), el sexo (mujeres), comorbilidades (insuficiencia renal), polimedicación (interacciones farmacológicas), la raza, el hábito tabáquico, la exposición previa, factores ambientales, farmacogenéticos y de respuesta inmune⁴.

Estas pueden clasificarse principalmente en 2 tipos^{4,5}:

- Reacciones de tipo A (augmented). Se producen por aumento de la acción del fármaco administrado, por tanto, dependen de su mecanismo de acción y, en general, son predecibles, frecuentes, dependientes de la dosis y tienen una baja mortalidad.
- Reacciones de tipo B (bizarro) son reacciones que no se relacionan con el mecanismo de acción del fármaco y, por tanto, en general, son impredecibles, infrecuentes y se acompañan de una alta mortalidad. Dentro de este tipo encontramos:
 - Reacciones idiosincrásicas que son reacciones de hipersensibilidad no alérgica con un trasfondo genético.
 - Reacciones de hipersensibilidad alérgica que están desencadenadas por un mecanismo inmunológico.
 - Reacciones no alérgicas con manifestaciones inmunes.

b. Reacciones de hipersensibilidad.

En general, las reacciones de hipersensibilidad a fármacos se pueden dividir en varios tipos (I-IV) según la clasificación de “Gell y Coombs”.

Clasificación de Gell and Coombs

- Hipersensibilidad: Inmunológicas

Tipo I : Reacciones **inmediatas** (<24h)

- Exposiciones previas
- **IgE mediadas**: mastocitos y basófilos
- **Pruebas cutáneas** positivas, IgE
- Test de activación de basófilos, triptasa

Tipo II: IgG, fagocitos /NK Anemia hemolítica, trombocitopenias

Tipo III: IgG, complemento Enfermedad del suero/artritis

Tipo IV

- Reacciones tardías (>24 horas)
- **Mecanismo celular**
- Afectación mucosa/ sistémica
- HLA predisponente
- ❖ **Exantema máculopapuloso tardío**
- ❖ Síndrome de Steven- Johnson
- ❖ Necrólisis epidérmica tóxica
- ❖ Síndrome de DRESS
- ❖ Pustulosis exantemática generalizada

Figura 1. Clasificación de las reacciones de hipersensibilidad a fármacos de “Gell y Coombs”.

En este caso vamos a centrarnos en las reacciones de hipersensibilidad que producen los anticuerpos monoclonales, por lo tanto, tenemos que saber que estas pueden clasificarse dependiendo de su fenotipo (presentación clínica), endotipo subyacente (mecanismos moleculares y celulares), biomarcadores (pruebas cutáneas, triptasa...) y manejo de la desensibilización en⁶:

- Reacciones relacionadas con la infusión. Pueden producirse con la primera dosis del fármaco y los síntomas que predominan son escalofríos, fiebre, flushing, taquicardia, hipertensión, disnea, síncope, síntomas gastrointestinales, dolor de espalda⁷. Los síntomas que se dan en este tipo de reacciones son muy similares a los que se producen en las reacciones por liberación de citoquinas, para diferenciarlas es importante saber que cuando se repite la exposición y se administra premedicación las reacciones relacionadas con la infusión se autolimitan⁶.
- Reacciones por liberación de citoquinas. También pueden producirse desde la primera infusión⁷ y van a presentar desde síntomas inespecíficos (flushing, disnea, síntomas gastrointestinales, opresión orofaríngea, mareos, hipotensión) a síntomas más específicos (dolor de cabeza, hipertensión, dolor de espalda, fiebre, escalofríos y rigores)⁸.
- Reacciones tipo I (IgE/No-IgE). Se relacionan con mediadores liberados por mastocitos y basófilos (triptasa, prostaglandina, histamina, leucotrienos). Los síntomas más frecuentes son prurito, sensación de ahogo, enrojecimiento, hipotensión, urticaria, anafilaxia⁶.
- Reacciones tipo III (mediada por inmunocomplejos). Los efectos de estas reacciones se deben a que los inmunocomplejos formados se depositan en los tejidos produciendo daño local o sistémico⁶.
- Reacciones tardías tipo IV. Los efectos que se producen son más retardados ya que pueden darse desde las 12 horas tras la administración del medicamento hasta semanas después. Las reacciones que se dan son variables, pueden observarse reacciones leves como una erupción maculopapular y reacciones más graves como un síndrome de Stevens-Johnson, la necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de DRESS⁶.

La Organización Mundial de Alergias (WAO) recomienda clasificar las reacciones de hipersensibilidad según el momento de inicio de los síntomas en inmediatas y tardías.

Las reacciones de hipersensibilidad de inicio **inmediato** se dan cuando los síntomas aparecen dentro de la primera hora de exposición al fármaco. En este grupo encontramos mayoritariamente las reacciones de tipo I mediadas por IgE. En este tipo de reacciones, durante un contacto previo, los linfocitos B van a producir IgE específicas frente al medicamento que se unirán a los receptores de superficie de mastocitos sensibilizándolos, sin generar reacción inicial. Tras una segunda exposición al agente, el

medicamento se unirá a la IgE preformada que a su vez activará a los mastocitos a través del receptor de alta afinidad para la IgE que tiene en su superficie. Esto inducirá su degranulación con liberación de los mediadores que producirá los síntomas anteriormente descritos, lo que va a ser clave para el proceso de desensibilización ^{5,10,11}.

Además, estas reacciones inmediatas pueden ordenarse, según la clasificación de Brown, en leves (grado 1) afectando solamente a piel y tejido subcutáneo, moderadas (grado 2) afectando a otros órganos pero sin repercusión vital y graves (grado 3) que pueden producir síntomas respiratorios, cardíacos y neurológicos con riesgo vital para el paciente ^{6,9}.

Las reacciones de hipersensibilidad de inicio **tardío** engloban aquellas reacciones que aparecen después de la primera hora tras la administración del fármaco y están mediadas por linfocitos T. En este grupo se consideran fundamentalmente las reacciones tipo IV. Los síntomas característicos de este tipo de reacciones se producen porque los linfocitos T reactivos frente al fármaco, se dirigen a los tejidos donde provocan el daño. Además dependen de la dosis administrada de fármaco resultante de una exposición continuada al mismo ^{5,10,11}.

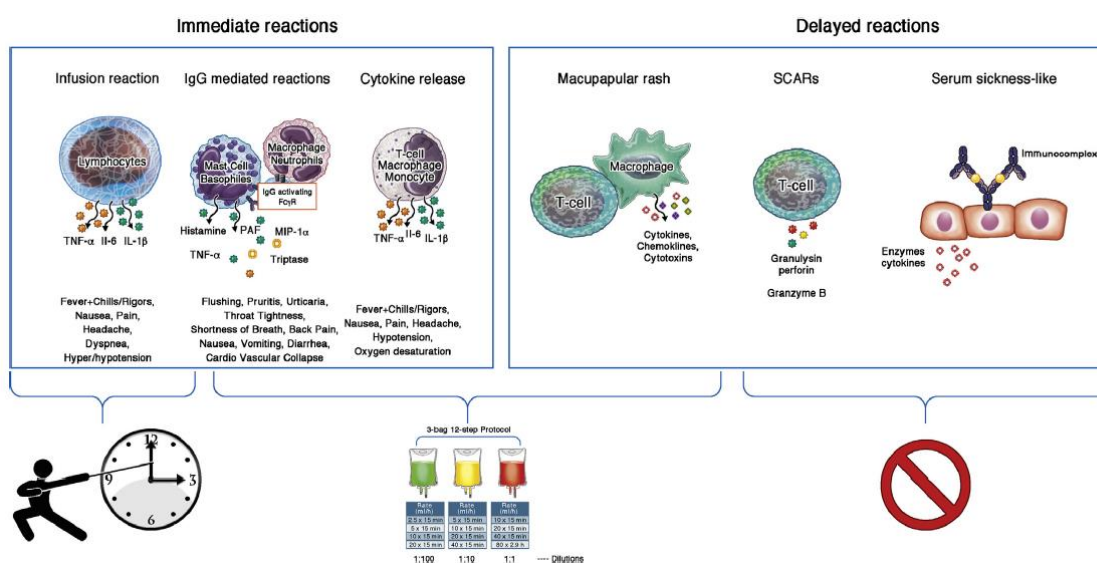


Figura 2. Esquema de la clasificación propuesta basada en los mecanismos subyacentes, el potencial, los mediadores y las recomendaciones de manejo para las reacciones adversas no IgE mediadas a los productos biológicos. (de las Vecillas et al. 2020)¹⁵.

c. Diagnóstico

En primer lugar, es importante hacer una historia clínica donde se recojan datos sobre qué medicamento ha producido la reacción, qué síntomas ha presentado, si la reacción ha sido inmediata o tardía, si el paciente estaba tomando otros medicamentos al mismo tiempo como por ejemplo antibióticos que frecuentemente producen RAM o AINES, si

el paciente ha estado expuesto a un fármaco similar, o si el paciente tiene algún factor de riesgo subyacente que predisponga a presentar este tipo de reacciones⁵.

Posteriormente, para confirmar que se trata de una reacción de hipersensibilidad inmediata se pueden realizar varias pruebas diagnósticas: pruebas cutáneas, niveles de triptasa o test de activación de basófilos (BAT).

Dentro de las pruebas cutáneas hay que distinguir entre prueba cutánea epicutánea y pruebas intradérmicas. Para evitar falsos positivos, estas pruebas deben realizarse tras dos semanas de la reacción de hipersensibilidad y nos permite evaluar la existencia de IgE específicas frente al fármaco utilizado. La positividad de estas pruebas recomienda la reintroducción del fármaco en protocolo de desensibilización^{6,2,12}.

Los niveles de triptasa aumentan en las reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato IgE/no-IgE ya que es liberada por los mastocitos cuando se activan. Para obtener mejores resultados, se deberá tomar la muestra entre los 30 y 120 minutos tras el inicio de la reacción. Si los niveles de triptasa son elevados al inicio deberemos extraer otra muestra de sangre tras 2 días para compararla porque puede haber patologías como la mastocitosis sistémica que puede alterar los valores. Es importante saber que antes una reacción de hipersensibilidad de tipo inmediato, los niveles elevados de triptasa pueden confirmar la activación de los mastocitos, pero los niveles normales podrían indicar otro mecanismo^{2,12}.

Por último, el test de activación de basófilos (BAT), podría ser una herramienta útil para en la evaluación de las reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato producidas por fármacos biológicos, con activación de basófilos por IgE específica, pero necesitan ser evaluados en estudios un grupo más amplio de pacientes^{2,12}.

d. Cetuximab: una alergia “peculiar”

El cetuximab es un anticuerpo monoclonal quimérico de ratón - humano IgG1 que se une al receptor de crecimiento epidérmico humano (EGFR). Se utiliza en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico y en el cáncer de cabeza y cuello que expresan EGFR de tipo K-ras^{9,13}.

A diferencia de las reacciones mediadas por IgE a otros fármacos biológicos que se producen al menos tras una exposición previa sin sintomatología, las reacciones asociadas a Cetuximab se producen de forma inmediata tras la primera administración del fármaco. Esto es debido a la existencia de IgE preformados en el paciente que producen una reacción grave de tipo anafiláctico tras la primera dosis^{8,13}. Se han realizado varios estudios en paciente con reacciones al Cetuximab, sobre todo en el sureste de Estados Unidos por la existencia de un gran porcentaje de personas con este tipo de reacciones.

Los anticuerpos preexistentes son específicos de un oligosacárido presente en el Cetuximab, la galactosa- α -1,3-galactosa (alfa – Gal) que además se expresa en las proteínas de mamíferos no primates (vacas, cerdos, gatos...). Alguno de los pacientes que poseen estos anticuerpos, relataron que no de forma inmediata, sino varias horas después de la ingesta de carne de cerdo o vaca, presentaron síntomas compatibles con una reacción de hipersensibilidad, aunque el mecanismo de esta reacción retardada no está del todo claro. Se considera que la sensibilización inicial sucede por picaduras de garrapatas que se han alimentado previamente de sangre de mamíferos, por lo que sucede frecuentemente en cazadores. Esto hace plantear que una exposición a este tipo de garrapatas en determinadas personas, puede ocasionar la síntesis de IgE contra la galactosa- α -1,3-galactosa y por lo tanto aumenta el riesgo de sufrir reacciones de hipersensibilidad en pacientes en tratamiento con Cetuximab¹³.

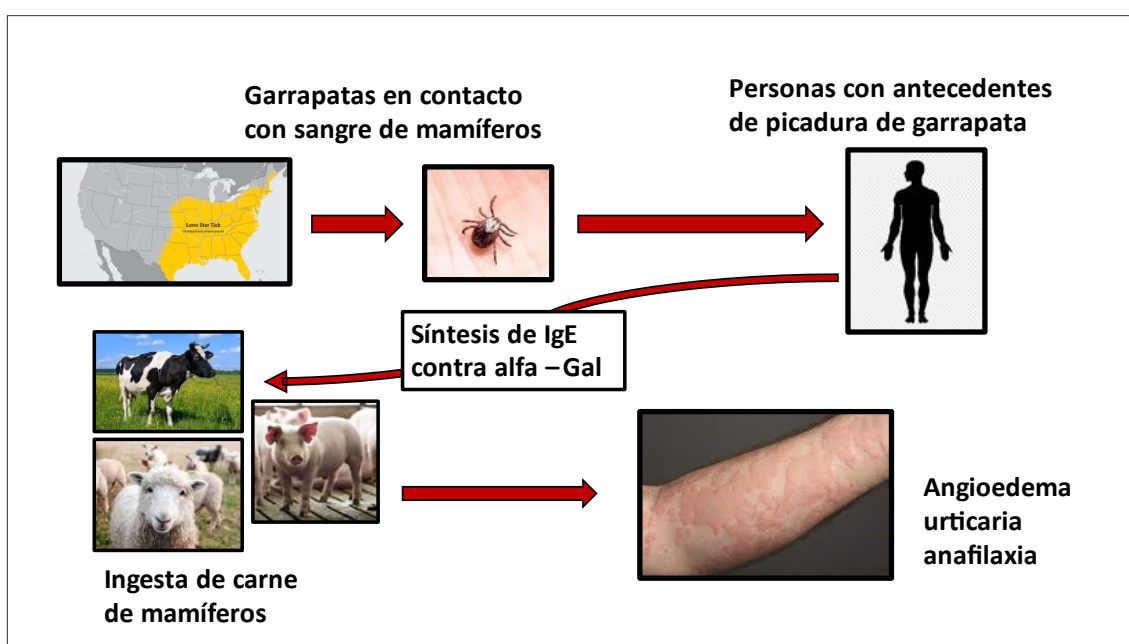


Figura 3. Alergia al alfa – Gal. (Anvari, Sara et al).¹⁶

3. DESENSIBILIZACIÓN

a. CONCEPTO.

La desensibilización a fármacos es un procedimiento que genera una tolerancia temporal al medicamento al que el paciente es alérgico y que le permite recibirlo de nuevo tras una reacción, de forma segura. Esta técnica se emplea en pacientes que han presentado una reacción de hipersensibilidad inmediata con un tratamiento de primera línea ante la ausencia de una alternativa terapéutica aceptable^{5,10}.

b. DESCRIPCIÓN DEL PROCESO

Existen protocolos de desensibilización a fármacos que producen reacciones de hipersensibilidad, para poder administrarlos con seguridad evitando la aparición de síntomas que puedan poner en peligro la vida del paciente.¹⁴

La desensibilización a fármacos surgió por la necesidad de reintroducir fármacos de primera línea como antibióticos, quimioterápicos y en este caso biológicos, que producen reacciones de hipersensibilidad de tipo IgE/no IgE y para los cuales se han desarrollado protocolos de desensibilización con éxito¹⁰.

Durante el procedimiento hay que garantizar la seguridad del paciente, por lo que deben de ser monitorizados controlando los signos vitales (frecuencia cardiaca, tensión arterial, temperatura...) y la aparición de síntomas que indiquen una reacción alérgica⁵.

Antes de iniciar el proceso el paciente deberá recibir premedicación que dependerá de las características de la reacción de hipersensibilidad inicial al fármaco a desensibilizar. Se pueden administrar en esta pauta: antihistamínicos, bloqueadores de leucotrienos, corticoesteroides, aspirina, paracetamol, fluidos intravenosos, benzodiacepinas, paracetamol, omeprazol...

Para que la desensibilización sea eficaz, se debe administrar en primer lugar una dosis baja del fármaco implicado y poco a poco ir aumentándola hasta conseguir que la dosis acumulada sea la necesaria. Tras esto se va a producir una tolerancia temporal al fármaco mientras lo recibe lo que significa que, si es necesario volver a administrarlo, habrá que repetir el proceso de desensibilización para evitar posibles reacciones adversas.

En la desensibilización a fármacos biológicos por vía intravenosa, que son los que vamos a estudiar, tendremos una serie de bolsas y cada una contendrá una solución (100-500 mL de solución salina dependiendo del anticuerpo monoclonal y las recomendaciones del fabricante) con una determinada dilución. La primera bolsa que se administra estará diluida a 1/100 de la concentración habitual del fármaco, la segunda a 1/10 y la dilución de la tercera se calcula restando la dosis acumulada administrada entre las dos concentraciones previas, a la dosis total que se quiere dar, con una concentración próxima a la habitual. Habrá de determinar en cuántos pasos se quieren administrar las bolsas (4, 8, 12, 16) y se multiplicará la dosis por 2 o 2,5 en cada paso. También hay que tener en cuenta que el aumento de la velocidad de infusión deberá hacerse cada 15 minutos exceptuando el paso final que se mantiene la velocidad hasta que se consigue la dosis acumulada que precisa el paciente^{6,9}.

Durante el proceso de desensibilización se puede dar reacciones que suelen mayoritariamente leves (síntomas cutáneos) y suelen ocurrir durante el último paso. Ante una reacción leve se debe detener la infusión y administrar el tratamiento necesario dependiendo de los síntomas presentados. Cuando los síntomas cedan se podrá reanudar la infusión desde el paso en el que se produjeron hasta completarse. En cambio, cuando se produce una reacción grave como la anafilaxia, se detendrá la infusión y se administrará adrenalina. En función de la respuesta del paciente, se reanudará la administración o se suspenderá^{6,9}.

Es importante realizar pruebas cutáneas a pacientes que han sufrido una reacción de hipersensibilidad y que van a ser sometidos a un proceso de desensibilización. Los pacientes con reacciones de hipersensibilidad de tipo IgE mediadas por mastocitos presentan pruebas cutáneas positivas al fármaco que ocasionó la reacción, pero tras la desensibilización estas pruebas cutáneas se negativizan lo que indica que se ha producido una inhibición de los mecanismos que activan los mastocitos y el procedimiento ha sido eficaz¹⁴.

Tras cada desensibilización se debe hacer una evaluación del proceso, confirmar si ha habido alguna reacción durante el mismo o de forma tardía, por si es necesario cambiar la premedicación y el protocolo a seguir en las siguientes desensibilizaciones.

OBJETIVOS

1. Objetivos principales.

- Realizar una revisión bibliográfica de las reacciones a fármacos y del proceso de desensibilización.
- Evaluar la eficacia y seguridad de la reintroducción en pauta de desensibilización del fármaco biológico que ha producido la reacción de hipersensibilidad.

2. Objetivos secundarios

- Describir los datos clínicos y demográficos de los pacientes desensibilizados a fármacos biológicos.
- Comparar las características de las reacciones iniciales al fármaco y durante las desensibilizaciones.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Es un estudio observacional retrospectivo no intervencionista, con recogida de datos mediante la revisión de historias clínicas de pacientes que recibieron pautas de desensibilización a fármacos biológicos en un periodo de tiempo desde junio de 2018 a febrero de 2021, en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Se elaboró una base de datos con diferentes variables de cada paciente, así como su evolución y seguimiento tras el procedimiento de desensibilización.

Sujetos del estudio

El estudio se realizó sobre una muestra de 17 pacientes del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, seguidos en el servicio de Alergología tras derivación desde los servicios de Hematología, Digestivo, Oncología y Reumatología por la aparición de síntomas compatibles con reacciones de hipersensibilidad a fármacos biológicos que constituyen la mejor e incluso la única opción terapéutica para su patología de base.

Variables analizadas

Se evaluaron diferentes variables como los datos demográficos (edad, sexo, enfermedad de base, antecedentes alérgicos), el fármaco de la reacción, valores de triptasa basal y durante la reacción, las características de la reacción inicial (fenotipo, gravedad, síntomas), las pruebas cutáneas realizadas y otras pruebas diagnósticas específicas (TAB, IgG infliximab, IgE alfa – Gal) y las características de la desensibilización (número, protocolo, premedicación, velocidad final, reacciones durante la misma, cambios para las próximas desensibilizaciones).

Procesamiento de datos

Los datos de identificación de cada paciente están solo en manos del equipo investigador, siendo este el único que tiene acceso a ellos protegiendo en todo momento la identidad del paciente. Se utilizaron datos codificados para incluir a los pacientes en el proyecto evitando cualquier tipo de identificación los mismos.

Análisis estadístico

Se utilizó una base de datos Excel para el registro de todas las variables analizadas por el paquete estadístico SPSS 20.0 (Statistical Package for social Sciences, Chicago, IL, USA) para su posterior procesamiento. En las variables numéricas se comprobará el ajuste a la distribución normal con el test de Kolmogorov-Smirnov. Los datos se expresarán, según su ajuste a la normalidad, con la media \pm desviación estándar (DE), o mediana y rango intercuartílico. Se utilizará la T de Student, o el test de Mann-Whitney, para comparar dos grupos en el caso de variables cuantitativas; o el test de Kruskal-Wallis, si

la comparación es entre tres o más grupos el análisis de varianza, o el test de Kruskal-Wallis; y para hacerlo entre dos variables cualitativas la Chi2 o el test exacto de Fisher. Para el análisis de correlaciones entre dos variables cuantitativas se empleará el coeficiente de correlación de Pearson o el de Spearman, según proceda. Para cuantificar la asociación entre variables se realizará un análisis de regresión logística.

Aspectos éticos

El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, como proyecto de investigación para la elaboración de un Trabajo de Fin de Grado.

RESULTADOS

Características de los pacientes.

Se incluyeron 17 pacientes a los que se administró su tratamiento en pauta de desensibilización.

El 64,7% de los pacientes fueron mujeres con una media de edad de 54,7 años y el 35,3% fueron hombres con una media de edad de 35,5 años. De todos los pacientes solo uno presentaba antecedentes alérgicos de urticaria, pero 7 de ellos, el 41,2 % había presentado RAM a otros medicamentos.

Se administraron 7 anticuerpos monoclonales diferentes (bevacizumab, cetuximab, infliximab, nivolumab, rituximab, tocilizumab y trastuzumab) en pauta de desensibilización. Esta información junto con la enfermedad de base para la cual se pauta el tratamiento con anticuerpos monoclonales, si han tenido exposiciones previas al fármaco, la gravedad y fenotipo de la reacción inicial y el número de desensibilizaciones realizadas se recogen en la Tabla 1.

Tabla 1. Características de los pacientes desensibilizados a fármacos monoclonales.

Paciente	Enfermedad de base	Ac monoclonal	Exposiciones previas	Fenotipo	Gravedad	Nº desensibilizaciones
1	Adenocarcinoma de colon transverso	BEVACIZUMAB	1	CCR	Grave	1
2	Linfoma linfoplasmocítico.	RITUXIMAB	6	Mixta Tipo I-IgE/CCR	Grave	2
3	Carcinoma de mama	TRASTUZUMAB	23	CCR	Grave	5
4	Carcinoma ductal infiltrante de mama	TRASTUZUMAB	2	CCR	Grave	16
5	Espondilitis Anquilosante	RITUXIMAB	7	Tipo I	Leve	1
6	Adenocarcinoma de sigma	CETUXIMAB	0	Tipo I	Grave	1
7	Esclerodermia	RITUXIMAB	3	Tipo I	Leve	4
8	Linfoma folicular grado 3	RITUXIMAB	0	CCR	Grave	4
9	Lupus eritematoso sistémico	RITUXIMAB	6	Tipo I	Leve	1
10	Neoplasia esofago-gástrica	TRASTUZUMAB	0	CCR	Grave	7
11	Enfermedad de Crohn	INFLIXIMAB	5	Tipo I	Moderada	5
12	Cáncer convencional renal derecho	NIVOLUMAB	1	CCR	Grave	10
13	Carcinoma epidermoide de seno piriforme	CETUXIMAB	0	Tipo I	Grave	4
14	Carcinoma ductal infiltrante de mama	TRASTUZUMAB	>10	Tipo I	Leve	3
15	Arteritis de células gigantes	TOCILIZUMAB	42	Tipo I	Moderada	3
16	Artritis reumatoide	RITUXIMAB	6	CCR	Leve	4
17	Síndrome de Sjögren primario	RITUXIMAB	3	Tipo I	Leve	1

De entre todas las enfermedades tratadas con anticuerpos monoclonales que precisaron desensibilización, aquellas que pertenecen a patologías oncológicas (adenocarcinoma de sigma, cáncer de mama, neoplasia esófago-gástrica, cáncer renal, carcinoma de seno piriforme) y reumatológicas (espondilitis anquilopoyética, esclerodermia, lupus eritematoso sistémico, arteritis de células gigantes, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren) constituyeron la mayoría con un 47,1% y un 35,3% respectivamente, siendo las enfermedades hematológicas (linfomas linfoplasmocítico, linfoma folicular) y digestivas (enfermedad de Crohn) la minoría con un 11,8% y un 5,9% respectivamente (Figura 4).

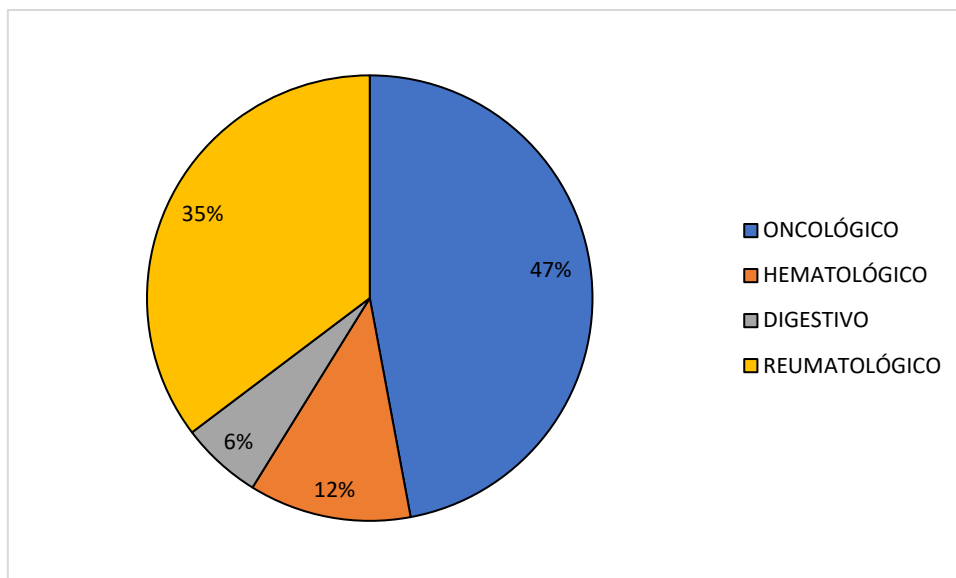


Figura 4. Diagnóstico de los pacientes en el momento de estudio de las reacciones de hipersensibilidad.

Fármacos empleados; reacción inicial: fenotipo, severidad y síntomas asociados.

De todos los fármacos empleados, el que más reacciones de hipersensibilidad produjo en diferentes pacientes fue el rituximab en un 41,2% (7/17 pacientes) seguido del trastuzumab en un 23,5%. (4/17 pacientes) (Figura 5).

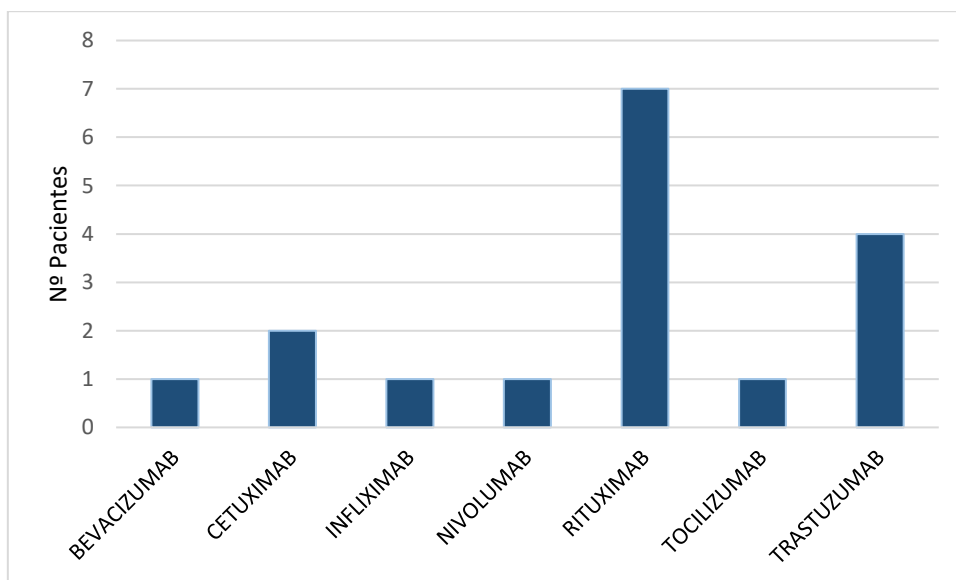


Figura 5. Anticuerpos monoclonales implicados en las reacciones de hipersensibilidad.

Todos los pacientes excepto 4 estuvieron expuestos previamente al fármaco que les produjo posteriormente la reacción de hipersensibilidad. A destacar, el cetuximab, en el cual los pacientes en tratamiento con este anticuerpo monoclonal tuvieron la reacción tras la primera administración, debido, a lo expuesto anteriormente (presencia de anticuerpos preformados contra el fármaco por sensibilización al alfa – Gal).

Los síntomas cutáneos (flushing, calor eritema, prurito, urticaria...), los síntomas respiratorios (disnea, desaturación, opresión torácica...) y generales (fiebre, escalofríos...) fueron los más frecuentes, observándose en aproximadamente la mitad de los casos (47,1%). Los síntomas orofaríngeos (picor, sensación de cuerpo extraño...) se presentaron en un 29,4% y los síntomas cardiovasculares (taquicardia, hipotensión, hipertensión, síncope...) en un 17,6%. Por último, los síntomas neuromusculares, gastrointestinales y el dolor fueron menos frecuentes en un 11,8% en todos los casos (Figura 6).

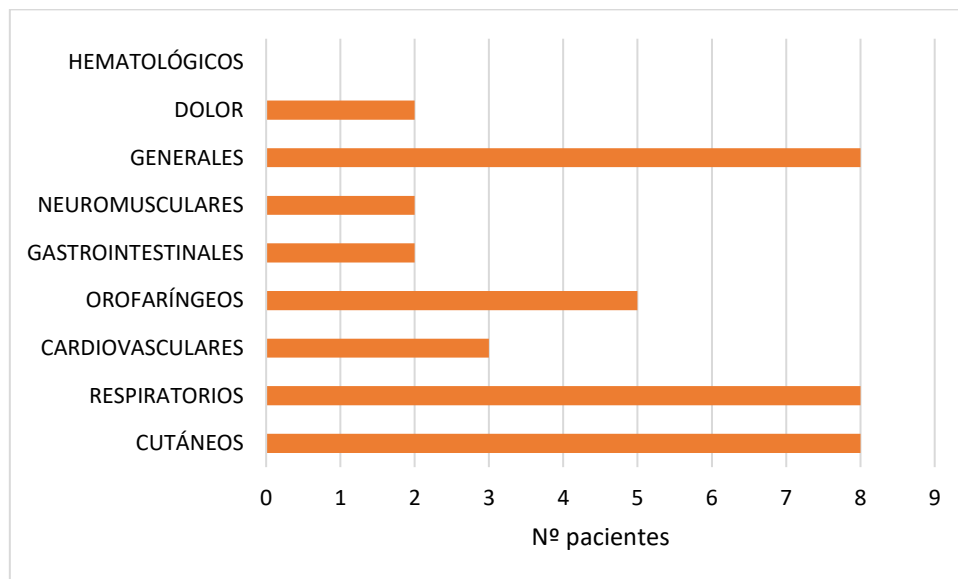


Figura 6. Síntomas de la reacción inicial.

En cuanto al fenotipo de la reacción inicial de hipersensibilidad, las reacciones tipo I constituyeron un 52,9%, las reacciones por liberación de citoquinas supusieron un 41,2% y por último solamente hubo una reacción mixta (tipo I/liberación de citoquinas) (Figura 7).

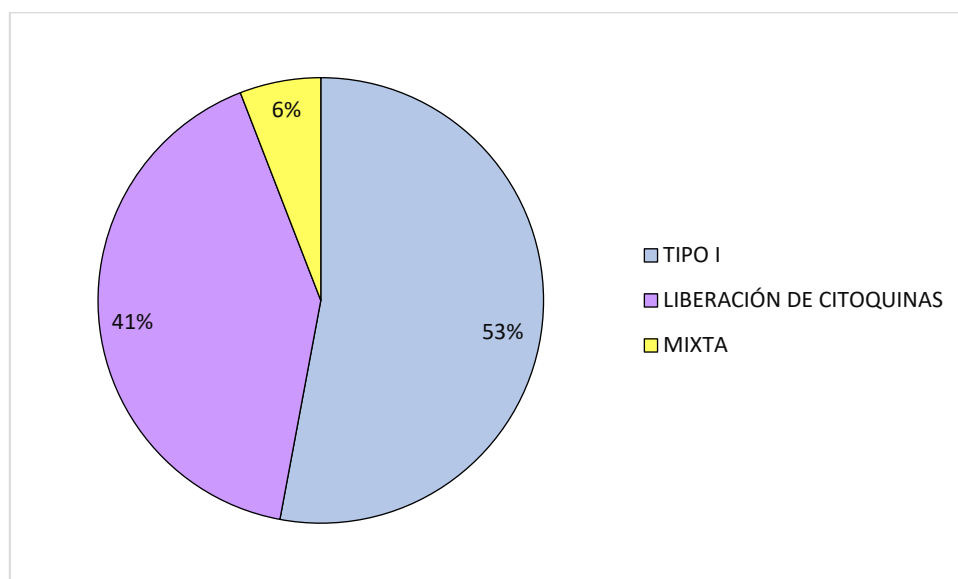


Figura 6. Fenotipo de las reacciones iniciales.

Si hablamos del grado de severidad de las reacciones iniciales, el 52,9% fueron graves (9/17), el 35,3% fueron leves (6/17) y solamente dos de ellas fueron moderadas (Figura 8). Los pacientes en tratamiento con rituximab presentaron reacciones leves (5/7) y graves (2/7), de los pacientes en tratamiento con trastuzumab solo uno de ellos (1/4) presentó una reacción leve y los demás presentaron reacciones graves (3/4). Los pacientes en tratamiento con infliximab y tocilizumab presentaron reacciones moderadas y aquellos en tratamiento con bevacizumab, cetuximab y nivolumab presentaron reacciones graves.

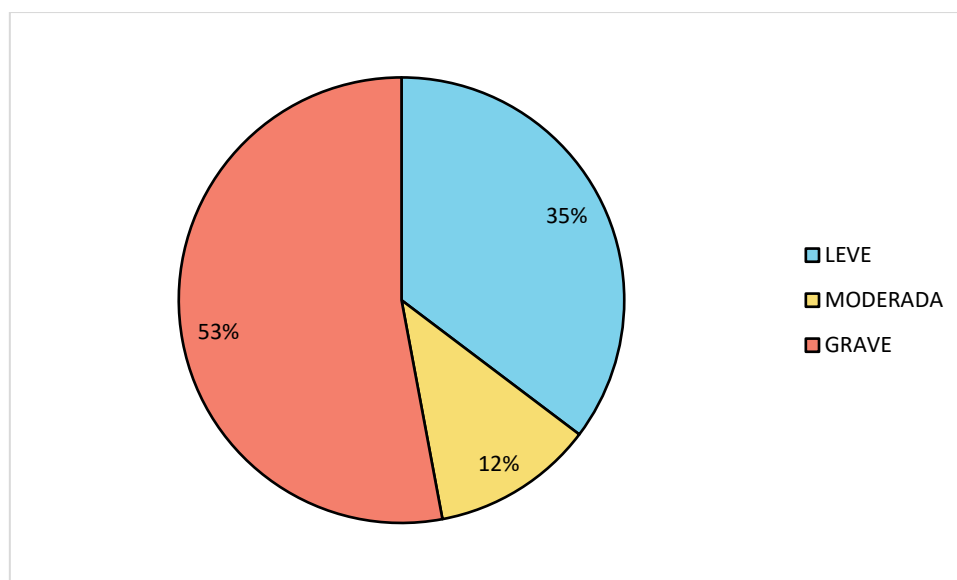


Figura 8. Severidad de las reacciones iniciales.

Pruebas cutáneas.

Entre los pacientes, 14/17 fueron sometidos a pruebas cutáneas para intentar identificar el mecanismo de la reacción inicial de hipersensibilidad, siendo positivas solamente en 3 de ellos. Estos pacientes estaban en tratamiento con rituximab (n=2) y cetuximab (n=1), habiendo presentado reacciones iniciales graves (cetuximab y rituximab) y leves (rituximab). La positividad se observó mediante prick-test y prueba intradérmica en el caso del paciente que recibió cetuximab y en uno de los pacientes que recibió rituximab y únicamente mediante prueba intradérmica en el otro paciente en tratamiento con rituximab.

Protocolos de desensibilización y reacciones durante las mismas.

Los pacientes recibieron diferente número de desensibilizaciones con un promedio de 4,24. De las 72 desensibilizaciones (DS) realizadas, el fármaco implicado en un mayor número de desensibilizaciones fue el trastuzumab en un 43,1% (31DS). El resto de desensibilizaciones se repartieron entre el rituximab en un 23,6% (17DS), seguido del nivolumab 14% (10DS), infliximab 7% (5 DS), cetuximab 7% (5DS), el tocilizumab 4% (3 DS) y por último el bevacizumab 1% (1 DS). (Figura 9).

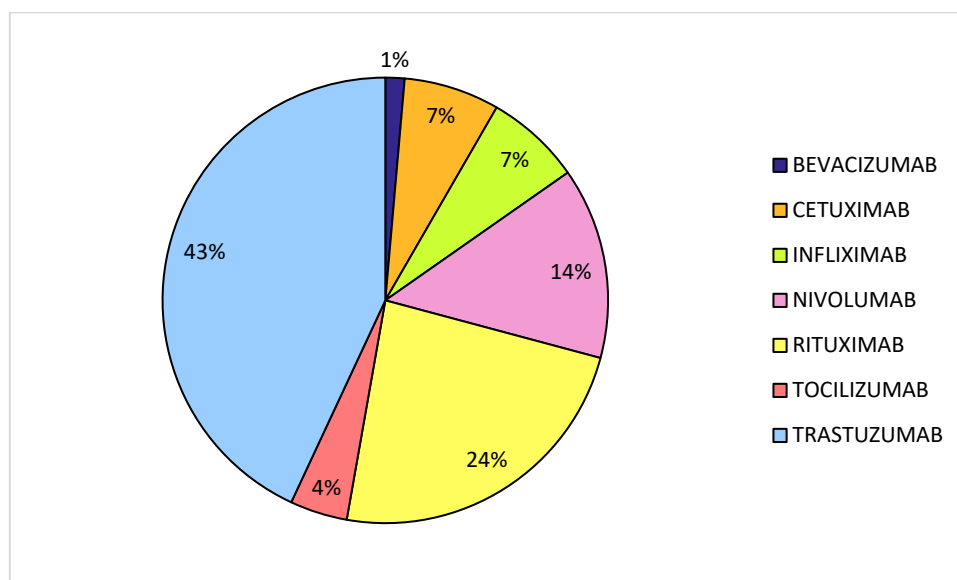


Figura 9. Número de desensibilizaciones realizadas a los diferentes anticuerpos monoclonales

Todas las desensibilizaciones se hicieron vía intravenosa en el hospital de día, excepto 1 que se realizó en la UCI. De las 72 desensibilizaciones realizadas, en 33 (45,8%) se utilizó el protocolo de 3 bolsas – 12 pasos. Otros protocolos como el de 2 bolsas – 8 pasos, 1 bolsa – 4 pasos se emplearon en 29 (40,3%) y 7 (9,7%) desensibilizaciones, respectivamente. En los restantes se utilizaron otros protocolos como 1 bolsa – 9 pasos (Figura 10).

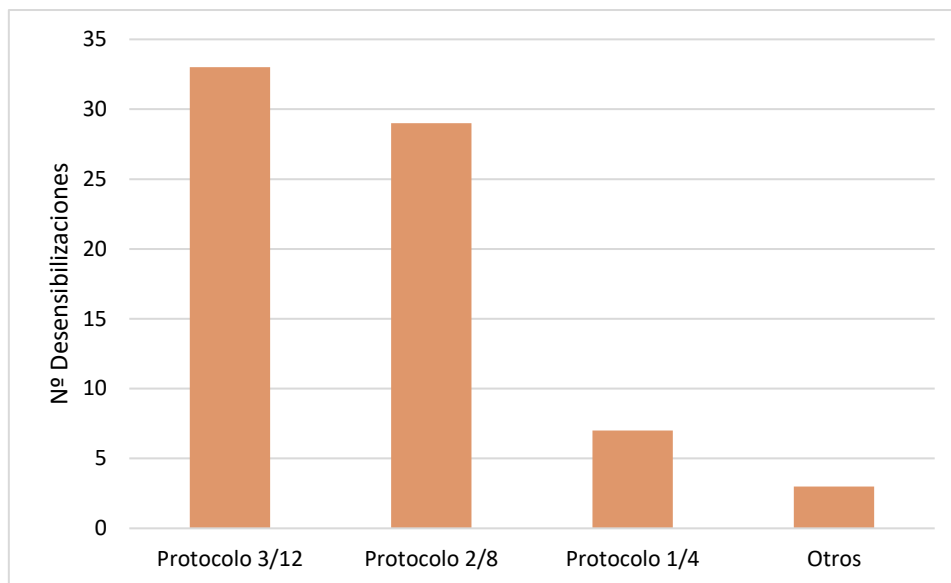


Figura 10. Protocolos empleados en las desensibilizaciones.

Durante las desensibilizaciones, 4 de los 17 pacientes presentaron reacciones mientras eran tratados con diferentes anticuerpos monoclonales como rituximab, infliximab, cetuximab y nivolumab. Estas reacciones se dieron durante la primera desensibilización con rituximab, infliximab y nivolumab, mientras que en una reacción a rituximab se produjo durante la 2ª desensibilización, en el caso del infliximab que la reacción se produjo durante la 5ª desensibilización y con el nivolumab se produjeron reacciones también durante la 5ª y 6ª desensibilización. De estos pacientes que reaccionaron durante la desensibilización, solamente en un caso no se pudo finalizar la administración del fármaco, cetuximab, y hubo que parar la desensibilización. El resto pudo terminar la desensibilización tras recibir medicación específica con buena tolerancia final.

La severidad de las reacciones fue leve en 6 de los casos y moderada en 1 caso. En cuanto al fenotipo de reacción predominaron las reacciones por liberación de citoquinas (6/7) y solo en un caso se dio una reacción de Tipo I. En comparación con las reacciones iniciales, la gravedad fue menor (Figura 11).

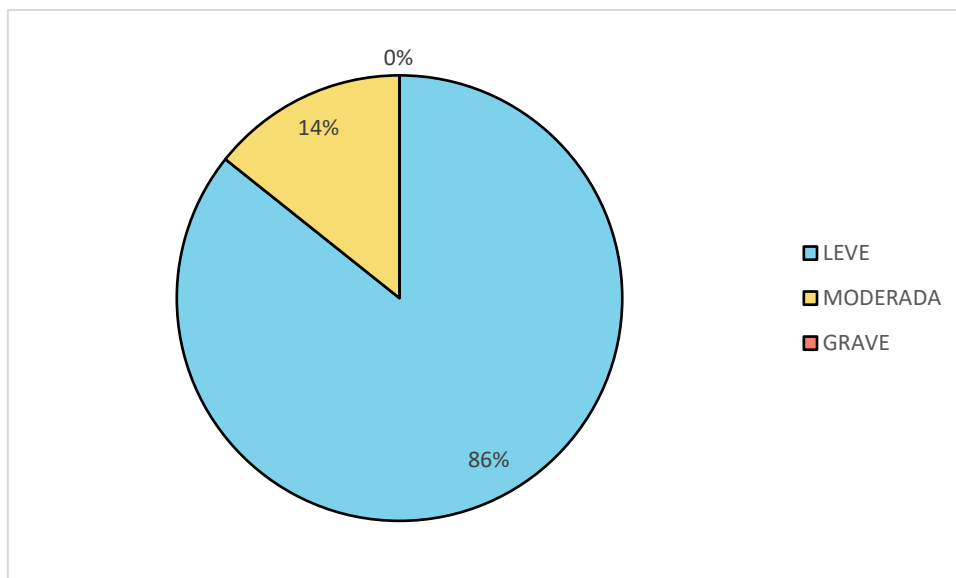


Figura 11. Severidad de las reacciones durante las desensibilizaciones.

Los síntomas más frecuentes durante las reacciones de desensibilización fueron generales (escalofríos, fiebre) en 3/5 pacientes, el dolor (lumbar) en 3/5 pacientes y los síntomas cutáneos (prurito, urticaria, eritema) en 2/5 pacientes. Algunos pacientes también presentaron otros síntomas como gusto inusual, síntomas orofaríngeos y respiratorios (Figura 12).

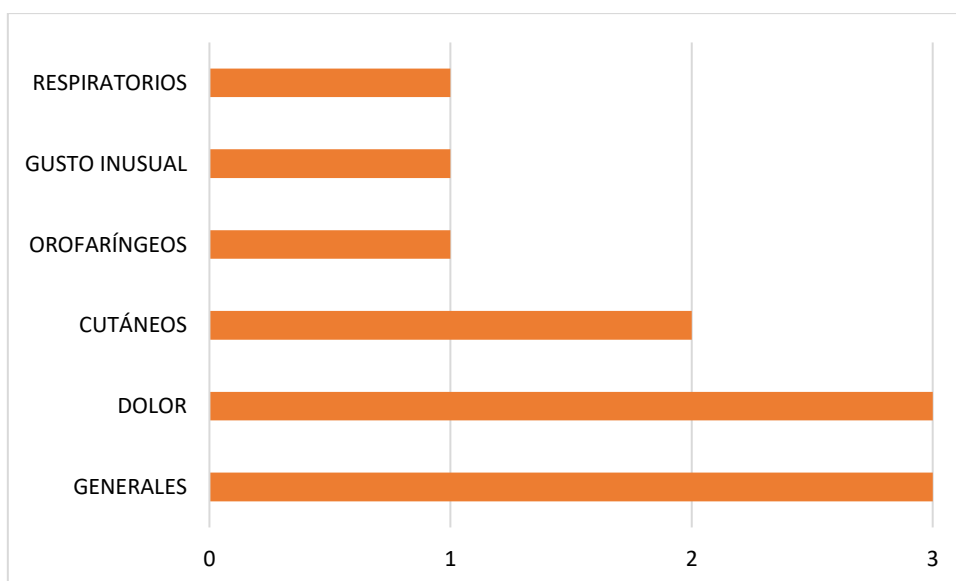


Figura 12. Síntomas presentados durante la reacción de desensibilización.

Premedicación y modificaciones del protocolo.

Antes de cada desensibilización se le administra a cada paciente una combinación de fármacos, la premedicación, que será diferente para cada paciente. Entre los fármacos que se emplean encontramos: antihistamínicos anti – H1 y anti – H2, AAS, ibuprofeno, montelukast, fluidos, benzodiacepinas, agonistas nebulizados, corticoides y otros.

Aunque los protocolos de desensibilización estén ya establecidos, estos pueden cambiar en caso de que se necesite mejorar la tolerancia final al fármaco. De 72 desensibilizaciones en 9 de ellas se hicieron modificaciones a seguir en las siguientes: en 9 se disminuyó el número de bolsas y de estas, en 5 se pudo aumentar la velocidad final, mejorando de esta forma el tiempo de administración y evitando las posibles incidencias.

Biomarcadores.

La triptasa fue analizada en 9 pacientes durante la reacción inicial y se obtuvieron niveles elevados de la misma con un promedio de 13,2. Solamente se obtuvo triptasa durante la reacción durante la desensibilización en un paciente que también mostró un nivel elevado de 36,6.

Se midieron los niveles de IgG a infliximab en el paciente que recibió las pautas de desensibilización a este. Los niveles se fueron elevando desde la 1ª a la 5ª desensibilización (144 – 1273,2).

También se realizaron test de activación de basófilos (TAB) pre y post-exposición en un paciente en tratamiento con rituximab y en el paciente en tratamiento con cetuximab. En el primero se realizó este análisis antes y después de ambas desensibilizaciones obteniéndose valores de 13.03 – 0 y 40.8 – 10.1 respectivamente. En el paciente en tratamiento con cetuximab se realizó este test antes y después de 3/4 desensibilizaciones obteniéndose valores de 7.2 -17.8, 40.91 – 3.83, 42.71 – 35.62 respectivamente.

En el paciente que recibió tratamiento con cetuximab se evaluó la existencia de IgE alfa – Gal, obteniéndose niveles aumentados de este en dos mediciones (37 y 33,9 respectivamente).

Comparación de las reacciones iniciales y durante la desensibilización

En las reacciones iniciales de hipersensibilidad predominaron las de tipo I (9/17) seguidas por las de liberación de citoquinas (7/17), sin embargo, en las reacciones de hipersensibilidad que se dieron durante las desensibilizaciones, se produce un cambio y el fenotipo que predominó fue el de liberación de citoquinas con diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.047$) (Figura 13).

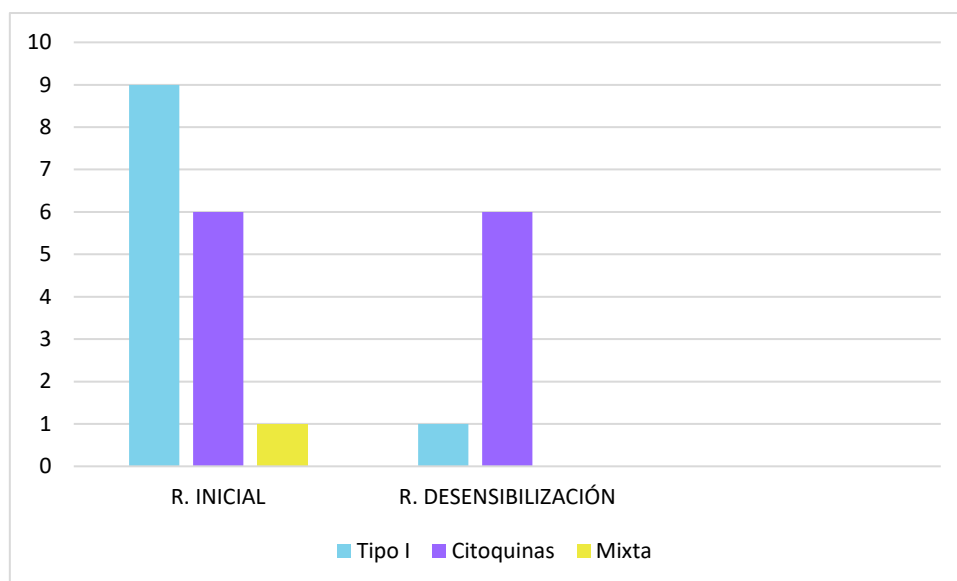


Figura 13. Comparación del fenotipo de las reacciones iniciales y durante la desensibilización.

Además, existe una diferencia clara entre el grado de severidad de las reacciones iniciales donde predominaron las reacciones graves (9/17), mientras que en las reacciones durante la desensibilización fueron leves en su mayoría (6/7) con una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.025$) (Figura 14).

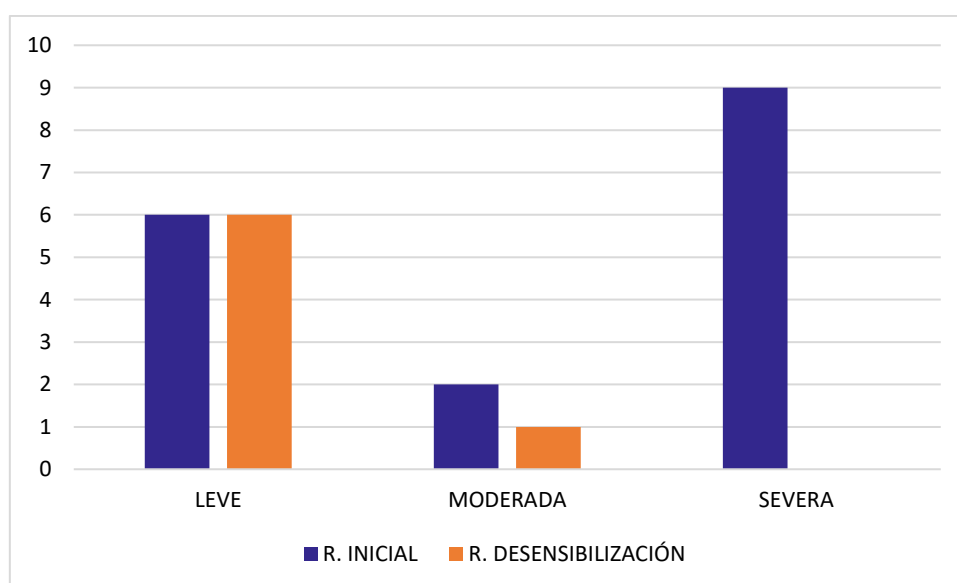


Figura 14. Comparación de gravedad de las reacciones iniciales y durante la desensibilización.

DISCUSIÓN

En este estudio se describen los fenotipos y endotipos de las reacciones de hipersensibilidad de 17 pacientes que reaccionaron a anticuerpos monoclonales y que posteriormente recibieron los mismos en pauta de desensibilización con resultados satisfactorios. Las desensibilizaciones han sido un éxito ya que todos los pacientes excepto en un caso, toleraron el protocolo y pudieron completarlas.

Se puede afirmar que hubo un cambio en el que predominaban las reacciones por liberación de citoquinas durante la desensibilización con una diferencia estadísticamente significativa, al igual que una disminución en el grado de severidad de las reacciones, ya que durante la desensibilización han predominado las leves.

Tanto el cambio de fenotipo como de severidad entre la reacción inicial y las que suceden durante la desensibilización podría explicarse porque las desensibilizaciones inhiben los mecanismos de activación en los mastocitos, por lo que se bloquea el desarrollo de reacción es tipo I y las anafilaxias.

Es importante señalar que, en la mayoría de los pacientes, las reacciones iniciales se han producido tras varias exposiciones al anticuerpo monoclonal con el que estaban siendo tratados. Esto se explica por la presencia de anticuerpos IgE específicos formados tras varias exposiciones al anticuerpo monoclonal con el que está siendo tratado el paciente.

Destacan las reacciones iniciales inmediatas de los dos pacientes tratados con cetuximab sin haberse producido en ningún momento exposiciones previas al fármaco. El paciente refirió haber trabajado como ganadero y practicado la caza, reconociendo picaduras de garrapatas en varias ocasiones, el otro paciente también reconoció ser cazador. Esto contribuye a demostrar la existencia de anticuerpos preformados específicos de un oligosacárido presente en el cetuximab, la galactosa- α -1,3-galactosa, que también está presente en proteínas de mamíferos y que por la picadura de garrapatas estos pacientes han podido ser sensibilizados. Además, en uno de los pacientes se evaluaron los niveles de IgE alfa – Gal en dos ocasiones obteniéndose valores elevados del mismo.

Por otro lado, en ocasiones los anticuerpos monoclonales generan reacciones desde la primera administración, del tipo tormenta de citoquinas. Esto concuerda con que no son reacciones IgE mediadas, por lo que no se requiere una exposición previa sensibilizante, sino que estas reacciones están mediadas por IgG. Todavía está por esclarecer mediante qué mecanismo las desensibilizaciones permiten evitar también estas reacciones no IgE mediadas pero la realidad es que así sucede en la práctica clínica.

Es importante la evaluación de biomarcadores como la triptasa o las pruebas cutáneas para identificar los endotipos de las diferentes reacciones de hipersensibilidad a fármacos biológicos. Se midieron los niveles de triptasa durante la reacción de 9 pacientes, que mostraron elevación de la misma, independientemente del tipo de reacción (tipo I o por liberación de citoquinas) y del fármaco administrado. Se realizaron pruebas cutáneas a 14 pacientes, de todos estos, solamente en 3 pacientes se obtuvieron resultados positivos. Entre las reacciones de estos pacientes dos fueron tipo I y la otra fue de tipo mixto, por lo tanto, se confirma relación entre las reacciones de tipo I y la positividad de las pruebas cutáneas. Las pruebas cutáneas a anticuerpos monoclonales todavía no están estandarizadas, pero podrían ayudar a predecir el fenotipo de las reacciones de hipersensibilidad.

Es destacable que un 41,2% de los pacientes estudiados han presentado anteriormente reacciones a otros fármacos entre los que se encuentran antibióticos, AINES, otros anticuerpos monoclonales.

CONCLUSIONES.

1. La desensibilización es un procedimiento seguro y efectivo para la reintroducción de anticuerpos monoclonales tras haber sufrido una reacción adversa inmunomediada.
2. Durante la reacción inicial predominan las reacciones tipo I y graves.
3. Durante la desensibilización las reacciones más habituales son por tormenta de citoquinas y leves.
4. La positividad de las pruebas cutáneas se ha producido en pacientes que presentaron reacciones iniciales de tipo I, lo que demuestra que este tipo de pruebas reconocen reacciones IgE mediadas.
5. Se demuestra la existencia de IgE específicas frente a los anticuerpos monoclonales en aquellas reacciones que suceden tras varias exposiciones a los mismos.
6. El predominio de reacciones por tormenta de citoquinas durante las desensibilizaciones sugiere que durante la desensibilización se inhiben los mecanismos responsables de activar los mastocitos evitando de esta manera las reacciones de tipo I.
7. La caza, las picaduras de garrapata o trabajar en contacto con ganado, se relacionan con el desarrollo de IgE específica a alfa – Gal y, en consecuencia, las reacciones IgE mediadas a cetuximab desde la primera administración.
8. Las reacciones previas a otros fármacos se postula como un factor de riesgo para reaccionar frente a anticuerpos monoclonales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Advanced therapy medicinal products: Overview. (2020, 20 octubre). European Medicines Agency.
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/advanced-therapy-medicinal-products-overview>.
2. Galvão, V. R., & Castells, M. C. (2015). Hypersensitivity to biological agents-updated diagnosis, management, and treatment. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, 3(2), 175–186. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2014.12.006>
3. Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. (2013). Boletín Oficial del Estado, 179, sec. 1, de 27 de julio de 2013, 55066 a 55092.
<https://www.boe.es/boe/dias/2013/07/27/pdfs/BOE-A-2013-8191.pdf>
4. Montané, E., & Santesmases, J. (2020). Adverse drug reactions. Reacciones adversas a medicamentos. *Medicina clinica*, 154(5), 178–184.
<https://doi.org/10.1016/j.medcli.2019.08.007>
5. Burks, A., Holgate, S., O'Hehir, R., Broide, D., Bacharier, L., Hershey, G., Peebles, R. and Middleton, E., 2020. *Middleton's Allergy: principles and practice*. 9th ed.
6. Isabwe, G., Garcia Neuer, M., de Las Vecillas Sanchez, L., Lynch, D. M., Marquis, K., & Castells, M. (2018). Hypersensitivity reactions to therapeutic monoclonal antibodies: Phenotypes and endotypes. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 142(1), 159–170.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.02.018>
7. Khan D. A. (2016). Hypersensitivity and immunologic reactions to biologics: opportunities for the allergist. *Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 117(2), 115–120. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2016.05.013>
8. Picard, M., & Galvão, V. R. (2017). Current Knowledge and Management of Hypersensitivity Reactions to Monoclonal Antibodies. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, 5(3), 600–609.
<https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.12.001>
9. Galvão, V. R., & Castells, M. C. (2015). Hypersensitivity to biological agents-updated diagnosis, management, and treatment. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, 3(2), 175–186. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2014.12.006>
10. de Las Vecillas Sánchez, L., Alenazy, L. A., Garcia-Neuer, M., & Castells, M. C. (2017). Drug Hypersensitivity and Desensitizations: Mechanisms and New Approaches. *International journal of molecular sciences*, 18(6), 1316.
<https://doi.org/10.3390/ijms18061316>
11. Pichler W. J. (2019). Immune pathomechanism and classification of drug hypersensitivity. *Allergy*, 74(8), 1457–1471. <https://doi.org/10.1111/all.13765>

12. Patel, S. V., & Khan, D. A. (2017). Adverse Reactions to Biologic Therapy. *Immunology and allergy clinics of North America*, 37(2), 397–412. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2017.01.012>
13. Chung, C. H., Mirakhur, B., Chan, E., Le, Q. T., Berlin, J., Morse, M., Murphy, B. A., Satinover, S. M., Hosen, J., Mauro, D., Slebos, R. J., Zhou, Q., Gold, D., Hatley, T., Hicklin, D. J., & Platts-Mills, T. A. (2008). Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *The New England journal of medicine*, 358(11), 1109–1117. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa074943>
14. del Carmen Sancho, M., Breslow, R., Sloane, D., & Castells, M. (2012). Desensitization for hypersensitivity reactions to medications. *Chemical immunology and allergy*, 97, 217–233. <https://doi.org/10.1159/000335637>
15. Vecillas, L. L., & Castells, M. (2021). Non-IgE adverse reactions to biologics. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 147(4), 1204–1206. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.11.012>
16. Anvari, S., Miller, J., Yeh, C. Y., & Davis, C. M. (2019). IgE-Mediated Food Allergy. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 57(2), 244–260. <https://doi.org/10.1007/s12016-018-8710-3>

AGRADECIMIENTOS

A mi tutora, Leticia de las Vecillas Sánchez, por su tiempo, paciencia e implicación a la hora de guiarme en la realización del trabajo de fin de grado y permitirme conocer más acerca de la alergología, un ámbito de la medicina desconocida para mí, pero con gran repercusión sobre la vida de los pacientes.

A mis padres y a mi hermano por los valores y principios enseñados, por creer en mí y el apoyo brindado durante toda la carrera.

A todos los amigos que me han acompañado en los buenos y en los malos momentos, desde el inicio hasta el final de mi etapa universitaria.

A Sara, mi profesora de biología en el instituto, por confiar y no dudar de mí en ningún momento animándome a conseguir todo lo que me propusiese.

Finalmente, a todos los docentes y profesionales sanitarios que han mostrado interés por trasmitirme sus conocimientos y valores humanos, haciéndome ver lo más bonito de la medicina y todo lo bueno que podemos aportar a la sociedad desde nuestra posición.

Gracias a todas las experiencias vividas durante estos años he podido decidir qué tipo de médico me gustaría ser y de esta forma poder contribuir, en la manera de lo posible, a la evolución y mejora de esta profesión. A pesar de la situación tan complicada en la que nos encontramos actualmente, sé que he tomado la decisión adecuada ya que podré dedicar el resto de mi vida a mi verdadera vocación.